

Die Wirkung von Piperazin (Hexahydropyrazon)  
auf die verschiedenen Entwicklungsstadien  
der *Trichinella spiralis* (Owen) bei  
experimentell infizierten Mäusen

Frankfurt am Main 1962

Gertraud Wunderlich

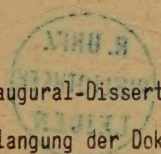


Aus dem Institut für Zoonosenforschung an der  
JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT, Frankfurt/M.

Direktor: Prof. Dr. G. Schoop

---

Die Wirkung von Piperazin (Hexahydropyrazon)  
auf die verschiedenen Entwicklungsstadien  
der *Trichinella spiralis* (Owen) bei  
experimentell infizierten Mäusen

  
Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
an der medizinischen Fakultät  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt/Main

vorgelegt von  
Gertraud Wunderlich  
Frankfurt/M.

1962

Dekan: Prof. Dr. K. HERZBERG

Referent: Prof. Dr. G. SCHOOP

Korreferent: Priv. Doz. Dr. P. CHRIST

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juli 1962



# Inhaltsverzeichnis

|                                                                     | <u>Seite</u> |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|
| A. Einleitung                                                       | 5            |
| B. Die Trichinose                                                   | 7            |
| I. Geschichtliches zur Trichinose                                   | 7            |
| II. Verbreitung                                                     | 9            |
| III. Die Trichinella spiralis                                       | 17           |
| IV. Krankheitsbild der Trichinose                                   | 20           |
| V. Zur Diagnostik der Trichinose                                    | 22           |
| VI. Bekämpfung der Trichinose                                       | 24           |
| VII. Therapie                                                       | 26           |
| 1. Allgemeines                                                      | 26           |
| 2. Piperazin                                                        | 27           |
| Wirkungsweise - Wirksamkeit                                         | 27,28        |
| C. Eigene Versuche                                                  | 32           |
| I. Vorversuche                                                      | 33           |
| a) Verträglichkeitsprüfung                                          | 33           |
| b) Festlegung der therap. Dosis                                     | 33           |
| II. Untersuchungsmaterial                                           | 33           |
| III. Infektionsmaterial                                             | 34           |
| IV. Applikation des Infektionsmaterials                             | 34           |
| V. Technik der Versuchsauswertung                                   | 35           |
| VI. Hauptversuche                                                   | 36           |
| 1. Wirksamkeit von Piperazin auf<br>"eingekapselte Muskeltrichinen" | 36           |
| 2. Wirksamkeit von Piperazin auf<br>"Wandertrichinen"               | 37           |
| 3. Wirksamkeit von Piperazin auf<br>"Darmtrichinen"                 | 39           |

|                               | <u>Seite</u> |
|-------------------------------|--------------|
| VII. Statistische Berechnung  | 41           |
| VIII. Graphische Darstellung  | 43           |
| D. Besprechung der Ergebnisse | 44           |
| E. Zusammenfassung            | 48           |
| F. Literatur                  | 50           |
| G. Lebenslauf                 | 53           |

## A. Einleitung

Die Trichinose ist in Deutschland recht selten geworden. Das Krankheitsbild, das durch den Parasiten *Trichinella spiralis* (Owen) hervorgerufen wird, ist in der ärztlichen Praxis so gut wie nicht bekannt. Diese günstige Situation besteht jedoch noch nicht so lange und kann sich sehr schnell wieder ändern. Der Hauptgrund dafür liegt in erster Linie darin, daß wir zur Zeit auch in der Bundesrepublik noch ein natürliches Trichinenreservoir unter den Wildtieren, besonders dem Fuchs und Dachs haben.

Der Parasit und Erreger der Trichinose besitzt in seiner relativ großen Unabhängigkeit von der Umwelt ein außerordentlich weites Verbreitungsgebiet und hat außerdem ein großes Wirtsspektrum (alle Säugetiere, darunter besonders Carnivoren).

Die bisher wirksamste Bekämpfung dieser Erkrankung geschah und geschieht nicht auf dem Wege einer Therapie, sondern durch Ausschaltung der Infektionsmöglichkeiten, d.h. meist der Infektionsquelle, die für den Menschen in der Hauptsache das Schwein darstellt. In Deutschland ist die Infektion durch den Genuß von rohem Schweinefleisch praktisch durch die sorgfältig ausgeübte Trichinenschau ausgeschaltet. Gegenüber der Bundesrepublik liegen die Verhältnisse in anderen Ländern weit ungünstiger. Bei den heutigen Verkehrsverhältnissen, sowie der Zunahme der Auslandsreisen, ist ständig die Möglichkeit einer Infektion mit Trichinen gegeben. Weiterhin versagen die Maßnahmen der Trichinenschau in Krisenzeiten oft, wenn nicht gar immer. Dem bereits Infizierten bieten sie keinen Schutz und sind darum auch nicht mit anderen vorbeugenden Maßnahmen zu vergleichen, wie z.B. Impfungen, die bei Infektion im allgemeinen mindestens zu einem milderem Verlauf der Erkrankung verhelfen.

Da eine gewisse Wirksamkeit bei Piperazinabkömmlingen auf Trichinen von anderen Autoren behauptet wird, wurde mir von Herrn Prof. Dr. G. SCHOOP die Aufgabe gestellt, an 150 Mäusen zu untersuchen, inwieweit reines Piperazin (Hexahydropyrazon) bei den Parasiten in den verschiedenen Entwicklungsstadien (Darmtrichinen, Wandertrichinen und eingekapselte Trichinen) eine Reduzierung oder Vernichtung bewirkt.

Für die Überlassung des Themas sage ich Herrn Prof. Dr. G. SCHOOP herzlichen Dank. Ich danke auch Herrn Dr. LAMINA für die Anleitung und freundliche Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

## B. Trichinose

### I. Geschichtliches zur Trichinose

Vor etwa 100 Jahren wurde von PAGET (1835), einem Studenten der Universität Cambridge, beim Präparieren zum ersten Mal die *Trichinella spiralis* beim Menschen gesehen. Ihre Bedeutung als Krankheitserreger erkannte ZENKER (1860) in Leipzig, der den Wurm für den Tod eines Mädchens verantwortlich machte.

Von SIEBOLD (1844) hielt die Trichine in der Kapsel für die Jugendform eines Wurmes und LEIDY (1846) fand sie in der Muskulatur des Schweines, womit bekannt wurde, daß das Schwein der Hauptverbreiter der Trichinose beim Menschen ist. Da man in den Ställen trichinöser Schweine auch trichinenverseuchte Ratten fand, galt der Kreislauf Schwein - Ratte - Schwein als geschlossen (LEUCKART). Das Schwein infiziert sich also an trichinösen Ratten und die Ratten wiederum an den Abfällen des trichinenhaltigen Schweinefleisches. Aus diesem Grunde wurde 1877 in Preußen (VIRCHOW) und 1937 im ganzen Deutschen Reich die amtliche Trichinenschau eingeführt.

Der Tausendsatz an trichinösen Schweinen sank in Deutschland von 0,61 v.T. im Jahre 1878 auf 0,1 v.T. im Jahre 1936. Allerdings wurde später an dem von LEUKART aufgestellten Kreislauf Schwein - Ratte - Schwein gezweifelt, da einmal trichinöse Ratten nicht immer nachgewiesen werden konnten und zum anderen die endemische Erkrankung an Trichinose in Stuttgart 1930 auf den Genuß von Bärenschinken hin an bis dahin noch nicht erfaßte Quellen der Trichinose denken ließ. Außerdem blieb die Zahl der Trichinosefälle nach jahrelang gleichmäßiger Abnahme lange Zeit auf einem geringen Restwert nahezu konstant stehen. SCHOOP untersuchte deshalb verschiedene wildlebende Carnivoren auf Trichinenbefall und fand bei 12 von 275 (4,4%) einen Befall mit *Trichinella spiralis*. In 12 von 13 Fällen konnte er die Verbindung zwi-

schen Fuchs- und Schweinetrichinose nachweisen. Erst neuerdings (1961) durchgeführte Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Heute gelten Fuchs und Dachs als Hauptverbreiter der Trichinose in Deutschland.

Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß neuerdings alle Carnivoren, die für den menschlichen Verzehr bestimmt sind, der Trichinenschau unterworfen sind. Ebenso wurde dafür gesorgt, daß Fuchs- und Dachskerne, die man früher an Luderplätzen frei auslegte, ordnungsgemäß vernichtet werden sollen. Inwieweit diese Anordnungen von der Jägerschaft befolgt werden, steht hier nicht zur Diskussion.

## II. Verbreitung der Trichinose

Lange Zeit war man der Meinung, die Trichinen seien am Anfang des 19. Jahrhunderts durch Einfuhr trichinöser Schweine aus China nach Europa eingeschleppt worden. Diese Theorie hat sich als nicht haltbar herausgestellt, da einerseits in A S I E N die Trichinose bei den Schweinen sehr selten und bei Menschen kaum bekannt ist, andererseits zeigen neuere Untersuchungen bei den verschiedensten Tieren der ARKTIS eine sehr starke Verseuchung mit dem Parasiten.

Die Verbreitung der Trichinose in den verschiedenen Erdteilen und Ländern wurde von LAMINA zusammengestellt. Daraus ergibt sich folgendes Bild:

In Deutschland hat man durch genaue Untersuchungen einen guten Überblick bekommen. Im letzten Jahrhundert wurden in der Zeit

von 1860 - 1880    8491 Trichinenfälle und

von 1880 - 1890    6326 Trichinenfälle

festgestellt.

Zu Beginn dieses Jahrhunderts kam es dann zu einem Rückgang der Erkrankungsfälle, die aber im 1. Weltkrieg wieder stark zunahmen, wie folgende Zahlen deutlich machen:

von 1910 - 1914    184 Trichinenfälle und

von 1915 - 1919    366 Trichinenfälle.

Zwischen den beiden Weltkriegen war ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen. Wie im 1. Weltkrieg, so stiegen auch im 2. Weltkrieg die Zahlen wieder stark an:

von 1939 - 1944    1520 Trichinenfälle.

Die letzten bekannten Epidemien in Deutschland waren folgende: eine von LENTZE (1949) aus Hammelburg beschriebene Epidemie, bei der 36 Personen er-

kranken, eine weitere von SCHWONZEN (1951) berichtete aus Düren und eine letzte von PETRASCH und GAASE (1952) veröffentlichte aus Meschede. Später sind keine exakt belegten Fälle von Trichinose mehr bekannt geworden.

In Südhessen wurden von 1958 - 1960 810 Wildtierkörper im Institut für Zoonosenforschung auf Trichinenverseuchung überprüft. Von den 572 Füchsen, die zur Untersuchung gelangten, waren 15 Trichinenträger = 2,62%. Folgende Tierarten waren ohne Befund: 30 Dachse, 87 Hunde, 74 Katzen, 24 Ratten, 4 Nerze, 6 Marder, 2 Iltisse, 3 Wildschweine und 8 andere Tiere. Legt man eine Verseuchung von 2,5% Füchsen zugrunde, so würde das nach dem derzeitigen Fuchsbestand für die gesamte Bundesrepublik eine Zahl von 16250 infizierten Tieren bedeuten. Diese Füchse stellen eine große Infektionsgefahr für andere Tierarten dar, besonders für das Schwein, und sind im Gegensatz zu der früher vertretenen Ansicht, nach der die Ratte die Hauptinfektionsquelle für das Haus- und Wildschwein darstellen sollte, das größte Trichinenreservoir z.Z. in Deutschland.

Aus Untersuchungen an Haustieren, besonders Hunden, geht hervor, daß diese so gut wie niemals infiziert sind.

In Norwegen wurde die 1940 - zur Zeit der Stationierung deutscher Truppen - stattfindende Epidemie am bekanntesten; sie umfaßte 680 Fälle.

Scharfe Einfuhrbestimmungen führten zur Zurückdrängung der Erkrankungen bei Menschen.

Bei Untersuchungen an Schweinen wurden von 1940 - 1954 352 Fälle von Trichinose ermittelt. Als Infektionsquelle fand man Abfälle von Pelztierfarmen, die an die Schweine verfüttert wurden. Groß angelegte Untersuchungen ergaben eine allgemeine Verseuchung der Pelztierfarmen von durchschnittlich 14%. Mit 17% Befall bei Katzen war der Stand der Erkrankungen hier am

höchsten. (Ein natürliches Trichinenreservoir findet sich auch unter den Wildtieren. Von 125 untersuchten Wildfüchsen waren 28 mit Trichinen befallen (= 22,8%).

In Schweden kommen fast jedes Jahr Erkrankungsfälle bei Menschen vor; diese sind aber nie zahlreich und treten nur vereinzelt auf.

Während des letzten Jahrhunderts lag der Prozentsatz an Infektionen beim Schwein zwischen 0,38 und 1,6%. Wie in Norwegen sind auch hier viele Farmzuchttiere mit Trichinen infiziert. Von 7025 untersuchten Zuchtfüchsen waren 270 infiziert, d.h. 3,8%. Noch höhere Zahlen finden sich bei wild lebenden Tieren. Von 16 Füchsen waren 7 infiziert = 43,8% (1942 - 1943 HERMANSSON). Bei weiteren 57 Füchsen fanden sich 13 Fälle von Trichinose = 22,8% (1944 BRINK, ROTH). Von 2826 untersuchten Dachsen waren 64 mit Trichinen verseucht = 2,3% (1943 HÜLPHERS).

Aus Finnland sind kaum Fälle von Trichinose bei Menschen bekannt geworden.

Auch bei Schweinen sind seit 1940 trotz sorgfältig ausgeübter Trichinenschau keine Trichinosefälle nachgewiesen worden. Es kamen lediglich 4 Infektionen 1954, 4 Infektionen 1955 und 2 Infektionen 1956 vor. Untersuchungsergebnisse an Wild- und anderen Haustieren liegen nicht vor?

Dänemark scheint zur Zeit trichinenfrei zu sein. Vermutlich spielen scharfe gesetzliche Maßnahmen eine entscheidende Rolle dabei, da im vorigen Jahrhundert und Anfang dieses Jahrhunderts die Trichinose auch in Dänemark noch eine größere Rolle spielte.

Von Frankreich, Belgien und den Niederlanden wird etwa von der gleichen Situation wie in Dänemark berichtet, allerdings fehlen hier oft überprüfte Beweise. Bei Wildtieren ist die Trichinose offenbar noch weit verbreitet.

Vermutlich treffen die günstigen Aussagen nicht ganz zu; so wurden beispielsweise während des Krieges allein in Paris und seiner näheren Umgebung 55 trichinöse Schweine gefunden.

In der Schweiz finden wir nur wenig Fälle von Trichinose bei Menschen; ebenso selten ist die Infektion bei Schweinen.

Die letzten bekannten Epidemien waren vor dem letzten Weltkrieg.

Am verbreitetsten ist die Trichinose unter den Farmtieren, wahrscheinlich bedingt durch das Nachlassen der strengen Überwachung aller Pelztierfarmen. Von 164 untersuchten Silberfüchsen waren 21 mit Trichinen befallen - 13%. Bei 21 untersuchten Nerzen war der Prozentsatz der Erkrankungen mit 42% noch höher. Unter den Wildtieren ist die Trichinose ebenfalls verbreitet.

Während in Spanien seit 1900 13 Erkrankungswellen registriert wurden, ist die Trichinose im Nachbarland Portugal wesentlich seltener. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß die Fälle von Schweinetrichinose aus Spanien eingeschleppt waren.

In Italien ist die Trichinose beim Schwein zur Zeit kaum noch bekannt, dagegen ist der Prozentsatz an trichinenverseuchten Wildtieren relativ hoch. (Füchse 32,8%).

Aus Ungarn sind in letzter Zeit folgende Erkrankungsfälle bekannt geworden: 1950 erkrankten in Urkut 12 Personen durch Genuß von Bärenfleisch, außerdem 5 Personen durch Infektion an Schweinefleisch. Weitere 5 Personen erkrankten 1951 in Salgetorian. 1952 kamen 12 und 1953 24 Fälle von Trichinose in Debrecen vor. Wahrscheinlich liegen die Zahlen von Infektionen noch höher, werden aber häufig nicht diagnostiziert.

Verbreitet ist auch hier der Befall besonders unter den Wildtieren, vor allem

bei Bären.

In der C. S. R. ist die Trichinose selten, am häufigsten ist sie ebenfalls unter den Wildtieren, besonders in der Ostslowakei. Sicherlich kommt die Erkrankung auch in diesem Land beim Menschen häufiger vor, aber auch hier wird sie oft nicht diagnostiziert.

Aus Polen haben wir genaue Angaben über die Verbreitung der Trichinose. Die Verseuchung durch Trichinose hat sich seit dem 2. Weltkrieg verstärkt. Hatte man von 1919 - 1937 nur eine Zahl von 82 Infektionen jährlich, so wuchs sie zwischen 1946 und 1958 auf 409. Gleichzeitig verlagerte sich der Schwerpunkt der Infektionen vom Osten nach dem Westen des Landes. Stark betroffen war immer Warschau und Umgebung.

Aus Rumänien fehlen uns bisher exakte Angaben über die Trichinose bei Menschen.

Der Prozentsatz der Trichinose beim Schwein ist relativ hoch. In der Gegend von Bukarest war der Rückstand an Infektionen 1931 mit 0,188% erreicht, 1952 waren es noch 0,013%. Von 1950 - 1957 waren von 5263160 untersuchten Schweinen 1779 befallen.

Soweit aus der Literatur zu entnehmen ist, kommt die Infektion mit Trichinen beim Menschen in Bulgarien nicht häufig vor. Im Gegensatz dazu ist der Prozentsatz von trichinösen Schweinen sehr hoch. In der Gegend von Warna sind beispielsweise keine Erkrankungsfälle bei Menschen bekannt, während die Schweine mit 0,2% trichinenverseucht sind.

Unter den Haus- und Wildtieren ist die Trichinose ebenfalls verbreitet.

In Jugoslawien ist die Trichinose beim Schwein wiederholt festgestellt worden, obwohl der Prozentsatz hier wesentlich niedriger liegt als im Nachbar-

land Bulgarien. Beim Menschen ist die Erkrankung äußerst selten, vermutlich, weil das Fleisch dort nur in sehr gut gekochtem Zustand gegessen wird.

In Rußland ist die Verbreitung der Trichinose gebietsmäßig sehr unterschiedlich und auch schwer übersehbar, da wohl viele Fälle nicht diagnostiziert werden. Auch in diesem Land stellen die wild lebenden Tiere ein ungeheures Reservoir dar.

In den U.S.A. spielt die Trichinose eine beträchtliche Rolle. Vor allem nimmt die Zahl der diagnostizierten Trichinenfälle ständig zu.

1842 - 1914 jährlich 22 Fälle

1915 - 1936 jährlich 72 Fälle

1942 - 1954 jährlich 344 Fälle

Die Untersuchungen von menschlichen Leichen an verschiedenen Orten und von unterschiedlichen Autoren ergaben, daß zur Zeit etwa jeder 6. Amerikaner mit Trichinen befallen ist, das heißt 25 Mill. der Bevölkerung.

Der allgemeine Infektionsprozentsatz bei Schweinen wird heute mit 1 - 2% angenommen und ist im Vergleich zu europäischen Ländern sehr hoch.

Die Untersuchungen der Haus- und wildlebenden Tiere ergab ebenfalls einen relativ hohen Befall.

In Kanada ist die Situation gegenüber den USA wesentlich günstiger, da die Verfütterung von rohem Fleisch hier nicht so verbreitet ist. Trotzdem sind auch in Kanada 2,2% der Bevölkerung infiziert. Untersuchungen über die Verbreitung der Trichinose bei wild lebenden Tieren liegen nicht vor.

Die neuesten Untersuchungen über die Verbreitung der Trichinose in der Arktis haben überraschende Ergebnisse gebracht. Es konnten zahlreiche Zentren des Parasiten entdeckt werden.

Die Trichinose war vermutlich auch der Grund, daß die Teilnehmer der schwedischen Expedition zum Nordpol 1897 umkamen und daß die deutsche meteorologische Station Franz - Josph - Land aufgelöst wurde. Es wurde festgestellt, daß die wild lebenden Tiere von Grönland und Alaska ein natürliches Reservoir für Trichinen darstellen. Den höchsten Verseuchungsgrad fand man bei den Schlittenhunden mit 62%; etwa jeder 4. Wolf und Bär ist trichinenverseucht. Einen Verseuchungsgrad von 1% fand man bei Füchsen, Walrossen, Seehunden und anderen Robbenarten. Die Seetiere sind allerdings nur in küstennahen Gewässern mit Trichinen befallen. Als Infektionsquelle kommen die zum Teil bis 80% befallenen Schlittenhunde in Frage, die häufig ins Meer geworfen werden.

Über die Verbreitung der Trichinose in Afrika liegen kaum Untersuchungen vor, so daß hierüber noch kein abschließendes Urteil abgegeben werden kann.

Da aus anderen Ländern, besonders den USA, durch Untersuchungen an Leichen ein relativ hoher l a t e n t e r Trichinenbefall bekannt wurde, stellte man häufig die Frage, ob unser System der Trichinenschau tatsächlich einen so guten Schutz gegen Trichinenbefall biete - was von verschiedenen Seiten angezweifelt wurde - oder ob vielleicht auch in Deutschland eine größere Zahl subklinisch verlaufender Erkrankungsfälle vorliege. SCHOOP untersuchte deshalb 304 menschliche Leichen auf latenten Trichinenbefall. Trotz sorgfältiger Untersuchungsmethoden konnte dabei kein Fall von Trichinose entdeckt werden. Nach mathematisch-statistischer Auswertung ergibt sich somit, daß mindestens 98,498% der deutschen Bevölkerung z.Zt. trichinenfrei sind. Um das Verhältnis im Vergleich zu anderen Untersuchungen deutlich zu machen, sollen folgende Vergleichszahlen dienen:

|                         |                  |
|-------------------------|------------------|
| 300 Leichen in Michigan | mit 14,7% Befall |
| 300 Leichen in Chile    | " 12,3% "        |
| 424 " " England         | " 10,8% "        |
| 200 " " San Francisco   | " 23,0% "        |
| 160 " " "               | " 8,1% "         |
| 300 " " Alabama         | " 36,3% "        |
| 400 " " Vancouver       | " 4,0% "         |
| 473 " " Mexico          | " 12,0% "        |
| 100 " " "               | " 15,0% "        |
| 304 " " Deutschland     | " 0,0% "         |

(nach SCHOOP)

### III. Die Trichinella spiralis

Bei der Trichine handelt es sich um einen Parasiten mit weltweiter Verbreitung sowie einem ausgedehnten Wirtsspektrum.

Die Entwicklung über das Jugendstadium bis zum geschlechtsreifen Wurm geht in verschiedenen Organen ein- und desselben Wirtes vor sich.

Die Trichine lebt getrenntgeschlechtlich. Das Männchen erreicht eine Länge von 1,2 bis 1,5 mm, das Weibchen wird bis zu 5 mm lang. Die Breite beträgt nur 0,04 bis 0,06 mm. Die Größe der Darmtrichinen schwankt etwa in Anpassung an das Wirtstier. So beträgt sie z.B. beim Hund 2 bis 2,3 mm, beim Schaf 3,23 bis 3,43 mm und beim Meerschweinchen 3,84 mm.

Als Oesophagus besitzt die Trichine ein langes cuticulares Rohr, das im Vorderteil muskulös ist. An den Oesophagus schließt sich der dünnwandige Mitteldarm an, der in den Enddarm in ein muskulöses, von einer Cuticula ausgekleidetes Rohr übergeht. Der After liegt entständig.

Die Begattung erfolgt in der Weise, daß die männliche, vorstülpbare Kloakenmündung in die glockenförmig erweiterte weibliche Öffnung tritt, wobei beiderseits an der Kloake gelegene Zapfen eine Verankerung bewirken.

Zu erneuter Infektion ist die Trichine erstens im eingekapselten Zustand fähig oder frühestens 16 Tage nach Infektion.

Werden die vom Wirtstier mit einer bindegewebigen, später verkalkenden Kapsel umgebenen Trichinenlarven durch Verzehr roher Muskulatur von einem Wirt aufgenommen, so löst sich die Kapsel im Magensaft, und die daraus befreiten jungen Darmtrichinellen gelangen in den Darm. Dort setzen sie sich in der Tiefe der Schleimhautzotten fest. Sie sind bereits nach kurzer Zeit geschlechtsreif. Etwa 40 Stunden nach der Invasion erfolgt die Kopulation.

Die Männchen sterben danach bald ab, die Weibchen setzen am 3. bis 5. Tag nach der Invasion zahlreiche Larven (1000 - 2000) ab, die nun über die Lymphsinus und Lymphbahnen passiv in den großen Kreislauf gelangen. Aus der Blutbahn wandern sie dann am 12. bis 15. Tag über die Blutkapillaren in das intermuskuläre Bindegewebe und weiter in die Muskulatur selbst, wobei sie das Sarkolemm zerstören. Die Einwanderung in die Muskulatur erfolgt aktiv, wobei die Muskulatur mit hoher Sauerstoffversorgung, d.h. die am stärksten beanspruchte, wie Zwerchfell, Kaumuskulatur, Zwischenrippenmuskulatur, sowie bei der Skelettmuskulatur vor allem Ober- und Unterschenkel bevorzugt befallen wird. Da die Sehnenansätze ein natürliches Hindernis für die wandernden Trichinen darstellen, finden wir sie hier besonders zahlreich. Eine Ausnahme bildet der Herzmuskel, der frei bleibt.

Die schnell verlaufende Entwicklung der Trichine bedingt einen hohen Bedarf an Kohlehydraten, die besonders reichlich in dem glycogenhaltigen Muskelgewebe enthalten sind, dieses verarmt an Glycogen, die Muskelfaser degeneriert, verliert ihre Querstreifung und wird hyalin. Nach ein bis zwei Tagen ist die Muskeltrichine von zerfallenem Muskelgewebe umgeben. Vom Perimysium aus wird dann vom Wirt ein Granulationsgewebe um den Parasiten herum abgeschieden. Bis zur fertigen Ausbildung dieser Kapsel vergehen etwa 3 bis 4 Wochen. Dann ist der Vorgang abgeschlossen und die Trichinen, jetzt etwa 1 mm groß, liegen spiralgig zusammengerollt in dieser bindegewebigen Kapsel, die später verkalkt.

Zur Weiterentwicklung kommt es nun erst, wenn die trichinenhaltige, rohe Muskulatur vom nächsten Wirt verzehrt wird. Der Vorgang wiederholt sich durch Auflösung der Kapsel im Magensaft, Wanderung in den Darm und Heranwachsen zum geschlechtsreifen Wurm.

Die in der Muskulatur eingekapselten Trichinen können sich jahrelang invasions-  
tüchtig halten, beim Menschen z.B. bis zu 30 Jahren, beim Schwein bis zu 11  
Jahren. In dieser Zeit haben sie einen stark herabgesetzten Stoffwechsel und  
nehmen kaum Nährstoffe vom Wirt auf. Aus dem gleichen Grund sind sie aber auch  
durch Medikamente schwer zu beeinflussen.

Wir unterteilen die Entwicklung der Trichine in 3 Stadien:

1. Darmtrichinen (-8 Tage nach der Infektion)
2. Wandertrichinen (8 bis etwa 22 Tage " )
3. Muskeltrichinen (bis 30 Jahre " )

#### IV. Krankheitsbild der Trichinose

Die Schwere der Erkrankung ist zunächst abhängig von der Anzahl der zum erstenmal aufgenommenen Trichinen, dann aber auch von der individuellen Empfindlichkeit und Reaktionslage des Wirtes wie bei allen anderen Infektionen. Daß Immunitätsvorgänge hierbei eine entscheidende Rolle spielen können, geht aus den amerikanischen Verhältnissen mit einer beträchtlichen Verbreitung der Trichinose klar hervor. Die meisten Erkrankungen in den USA verlaufen milde, die überwiegende Zahl sogar subklinisch. Ausländer dagegen erkranken, wenn sie sich in den Vereinigten Staaten infizieren, meist viel ernster. Vermutlich nimmt ein großer Teil der Bevölkerung Amerikas schon während der Kindheit kleinere Mengen trichinösen Materials auf, wodurch eine gewisse Immunität erreicht wird.

Die Frühsymptome, die sich etwa 4 bis 10 Tage nach der Infektion einstellen, äußern sich in Störungen des Magen-Darmtraktes. Außerdem kommt es zu Fieber und verschiedenen allergischen Erscheinungen. Man bezeichnet dieses Stadium, das gewöhnlich 8 Tage dauert, als 'typhöses Stadium'. Verläuft die Erkrankung in ihrer schweren Form, (nach reichlicher Aufnahme trichinösen Materials), dann haben wir zunächst das Bild eines fieberhaften Magen-Darmkatarrhs mit hohen Temperaturen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfällen und zeitweise auftretenden starken Koliken.

Zu den Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktes kommen sehr bald Muskelsymptome hinzu. Die auftretende 'Muskellähmigkeit' wird durch die Ansiedlung der Trichinenlarven in der Muskulatur hervorgerufen. Außerdem kommt es bei starker Invasion zu Anschwellung und praller Härte der betroffenen Partien. Die Erscheinungen an den Muskeln setzen mitunter schon so früh ein, daß es sich in diesen Fällen nicht um eine Invasion der Larven

selbst, sondern um ein toxisches Geschehen handeln muß.

Das 'toxische Stadium' ist hauptsächlich gekennzeichnet durch starke Ödeme, hohes Fieber, Sehstörungen und meningitische sowie encephalitische Symptome. Nach 5 bis 6 Wochen kommt es unter Umständen zum Exitus. Im allgemeinen gilt für die Trichinose eine Letalität von 6%. In den einzelnen Epidemien schwankt diese aber von 0% bis 30%.

Wenn man die einzelnen Stadien im Verlauf der Krankheit mit der Biologie der Trichine während dieser Zeit vergleicht, kommt man zu folgender Einteilung:

#### Krankheitsbild

Typhöses Stadium

Rheumatisches Stadium

Toxisches Stadium

#### Biologie der Trichine

Eindringen der Darmtrichinen in die Darmwand und Lymphgefäße.

Wanderung der Trichinen in das muskuläre Bindegewebe.

Eindringen der Trichinen in die Muskelzellen.

Im Blutbild findet sich ein stark verändertes Eiweißbild und eine hohe Bluteosinophilie (Ausdruck allergischen Geschehens).

## V. Zur Diagnostik der Trichinose

Die Diagnose wird gestellt aus der Epidemiologie und den klinischen Symptomen.

Die 4 klinischen Kardinalsymptome sind:

1. Fieber, u.U. Schüttelfrost.
2. Beiderseitiges Lidödem, oft mit subkonjunktivalen Blutungen.
3. Rheumatoide Muskelerkrankungen mit Muskellähmigkeit.
4. Bluteosinophilie.

Da die Krankheit meist epidemisch auftritt, d.h. ein größerer Personenkreis befallen wird, kann schon hieraus die Diagnose leichter gestellt werden. Tritt die Infektion vereinzelt auf, kann es leicht zu einer Fehldiagnose kommen. Bei kontinuierlichem Fieber z.B. kann sie als Typhus diagnostiziert werden, bei remittierendem Fieber als Sepsis, bei starken Magen-Darmerkrankungen als Enteritis und finden sich Eiweiß, Zylinder und Erythrozyten im Harn, als Nephritis. Sind Lidödem und subkonjunktivale Blutungen besonders stark ausgeprägt, stellt sich leicht die Diagnose: schwerer Bindehautkatarrh.

Zur Sicherstellung der Diagnose stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Der einzige absolut sichere Weg ist der direkte Nachweis des Parasiten. Da die Darmtrichinen schwer nachweisbar und die Wandertrichinen nur wenige Tage im Blut zu finden sind, wird die Trichine am besten im Muskelgewebe gesucht. Zu diesem Zweck entnimmt man dem Patienten im allgemeinen etwas Muskulatur aus dem m. biceps. Bei sehr massivem Befall kann dieser Nachweis schon nach der 2. Woche p.i. gelingen, im allgemeinen aber erst nach 3 - 4

Wochen.

Für den biologischen Nachweis stehen 3 Methoden zur Verfügung, die von der 3. Woche p.i. an zur Anwendung kommen können:

1. Intracutantest,
2. Komplementbindungsreaktion,
3. Praecipitation.

Noch die größte Sicherheit bei leichter Ausführbarkeit bietet der Intracutan-  
test, der allerdings nicht streng spezifisch ist. Man injiziert einen durch  
künstliche Verdauung trichinöser Muskulatur gewonnenen Extrakt intracutan,  
was bei positivem Ausfall Quaddelbildung auslöst.

## VI. Bekämpfung der Trichinose

Die Trichinose wird, wie bereits erwähnt, in der Hauptsache durch vorbeugende Maßnahmen bekämpft. Als ausgezeichnete Methode hat sich die 1877 in Preussen und 1937 in ganz Deutschland eingeführte Fleischschau bewährt. Diese - zunächst nur für Schweinefleisch vorgeschrieben - wurde später auf alle übrigen Carnivoren, die für den menschlichen Verzehr bestimmt waren, ausgedehnt. In Deutschland bedient man sich dabei des Kompressoriums. Man entnimmt Prädilektionsstellen, im allgemeinen den Zwerchfellpfeilern etwas Muskelmaterial, zerkleinert es in Stückchen ( $1/2 - 1$  cm) und bringt es auf ein Kompressorium, das in 28 Felder aufgeteilt ist. Diese Felder werden bei 70 - 80facher Vergrößerung unter dem Mikroskop oder Trichinoskop auf Trichinen untersucht. Um eine sorgfältige Überwachung zu gewährleisten, sind heute für den Nachweis von Trichinen Prämien ausgesetzt. Zur Zeit kommt auf 1 Million Schweine etwa ein Fall von Trichinose. Aus neusten Untersuchungen geht hervor, daß bei Schlachtungen von Schweinen 1959 auf 19.471.000 17 Fälle von Schweinetrichinose kamen und drei Fälle von Trichinose bei Wildschweinen ermittelt wurden.

Eine andere Untersuchungstechnik ist die künstliche Verdauung. Hierbei wird Muskulatur (50 gr) künstlich verdaut, zentrifugiert und der Bodensatz unter dem Mikroskop durchsucht. Oft wurde diese Methode als diejenige der größeren Sicherheit angepriesen. Es hat sich aber gerade in Deutschland gezeigt, daß das Kompressoriumsverfahren mit seinen vorgeschriebenen 14 Proben ( 7 aus jedem Zwerchfellpfeiler) völlig ausreichend ist.

Ganz abgesehen davon würde die Methode der k.V. viel zu viel Zeit in Anspruch nehmen, so daß sie bislang bei uns nur von wissenschaftlichem Interesse bleibt.

Öfter wurde bereits versucht, die Trichinen durch Kälte oder durch Röntgenstrahlen abzutöten. Diese Methoden haben sich jedoch in der Praxis bis heute nicht durchsetzen können, weil sie sich nicht bewährt haben. Weiterhin zeigten erst kürzlich im hiesigen Institut angestellte Untersuchungen, daß kleinere noch diskutabile Dosen von Röntgenstrahlen oder solche von schnellen Elektronen nicht zur Abtötung des Parasiten führen, sondern eine gewaltige Fertilitätssteigerung zur Folge haben. Tötliche Wirkung haben Röntgenstrahlen von 13 000 r und schnelle Elektronen von 12 500 rad.

Auf jeden Fall sollte Fleisch, das im Ausland genossen wird, oder das der amtlichen Trichinenbeschau nicht vorgelegen hat, nur in gekochtem oder gut durchgebratenen Zustand gegessen werden (Abtötung der Trichinen bei 60 - 70°).

## VII. Therapie

### 1. Allgemeines

Die Therapie der Trichinen ist im Augenblick noch unbefriedigend. Die Aufgabe müßte deshalb sein, ein Mittel zu finden, das den Parasiten vernichtet, den Wirt aber nicht oder nur unwesentlich schädigt. Der von Paul Ehrlich aufgestellte Index

#### Dosis therapeutica

#### Dosis toxica

darf nicht gleich eins werden. Dabei kann die unterschiedliche Empfindlichkeit von Körperzelle und Parasit nur empirisch ermittelt werden.

Im Anfangsstadium der Erkrankung werden als unspezifische Mittel Laxantien gegeben, die gegen die Darmphase des Parasiten mehr oder minder Erfolg haben. Die Schwierigkeit hierbei liegt in der Tatsache, daß sich die Trichinen schon nach wenigen Stunden in die Darmwand einbohren und nicht mehr von der Peristaltik erfaßt werden können. Weiterhin verabreicht man auch Vitamine, Cortisonpräparate gegen die entzündlich-allergischen Vorgänge und Calciumlaktat, um die Einkapselung zu beschleunigen.

Als spezifisch antitrichinöse Therapie wurden bisher ohne überzeugenden Erfolg unter anderem Arsen, Fuadin (das eine Zeit lang Erfolg zu versprechen schien) und Sulfonamide angewandt.

SCHOOP und LAMINA untersuchten Phosphorsäureester; Verbindungen, die seit langem als wirksame Insektizide, Acarizide und Larvizide bekannt waren, auf ihre Wirksamkeit gegenüber *Trichinella spiralis*. Sie verwandten u.a. den 0,0-Dimethyl-2, 2,2-Trichloroxyäthyl-Phosphonsäureester, der

unter dem Namen 'Neguvon' Bayer im Handel ist. Dieser Ester, der systematisch, d. h. über die Körpersäfte wirkt, und nicht an eine bestimmte Applikationsweise gebunden ist, führte zu einer fast vollständigen Vernichtung der Darmtrichinen. Die weiteren Versuche zeigten, daß der Phosphonsäureester auch gegen die bis dahin kaum zu beeinflussenden Wander- und Muskeltrichinen wirksam war, wenn die Dosis in diesen Stadien auf das Vier - Fünffache der sonst verträglichen Dosis unter dem Schutz von PAM-Atropingemisch gesteigert wurde.

Somit hat sich das Neguvon als das bisher wirksamste Mittel gegen eine experimentelle Trichinose im Tierversuch erwiesen.

## Piperazin

Neben den Phosphonsäureestern ist seit langem eine weitere Gruppe chemischer Verbindungen bekannt, die gegen darmpathogene Helminthen wirksam sind. Es sind dies die Abkömmlinge des Piperazins (Hexahydropyrazon). Diese werden vor allem wegen ihrer geringen Toxizität gern angewandt.

## Wirkungsweise

Die adrenalinähnliche Wirkung der Piperazinpräparate führt bei den Parasiten nicht zur Abtötung sondern auch bei hoher Dosis nur zu reversibler Lähmung (Krotov). GORDINI und STANDEN beobachteten bei Versuchen in vitro, daß Schweinespulwürmer (*ascaris lumbricoides*, var. *suis*) in einer 0,2%igen Lösung von Piperazincitrat im Verlauf von 6 - 18 Stunden gelähmt wurden, sich dann aber im Verlaufe weniger Stunden in Ringerlösung erholten.

OELKERS stellte fest, daß Spulwürmer (*ascaris lumbricoides*) und Madenwürmer (*enterobius vermicularis*, *aspicularis heterophora*) bei relativ niedriger Do-

sierung reversibel gelähmt wurden, während im Vergleich dazu Leberegel (*fasciola hepatica*, *enchytraeidae*), Regenwürmer (*lumbricidae*) und Blutegel (*hirudo medicinalis*) wesentlich höhere Konzentrationen lange Zeit ohne erkennbare Schäden vertragen konnten.

Bei hoher Dosierung kam es zunächst zu starker Erregung und dann zur Lähmung, während in schwächeren Lösungen die Lähmungen sich langsam entwickelten und das Erregungsstadium fortfiel. In isolierten Muskelpräparaten und Nerv-Muskelpräparaten fand OELKERS außer der lähmenden Wirkung auf das Nervensystem auch eine lähmende Wirkung auf den Muskel direkt bei genügend lange einwirkenden hohen Konzentrationen.

E. BUEDING und C. SWARTZWELDER erklären die Wirkung der Piperazinderivate als myoneuralen, reversiblen "blocking effect".

### Wirksamkeit

Unter anderen wurden die folgenden Versuche über die Wirksamkeit der Piperazine durchgeführt: Bei einer Behandlung mit Piperazin-dilaurat an mit Oxyuren versuchten Mäusen konnten bei einer Dosierung von 3 mal täglich 0,36 g 28 von 30 Fällen geheilt werden (R. CAVIER und J. GAMBIN).

H. F. NAGATY und H. M. KHALIS behandelten 20 Patienten mit dem Piperazinpräparat "Nometan", die mit verschiedenartigen Parasiten befallen waren. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

|                | <u>Fälle</u> | <u>Dosis i.g.</u> | <u>Dauer</u> | <u>Heilung</u> |
|----------------|--------------|-------------------|--------------|----------------|
| Heterophyes    | 20           | 6,3-22,5          | 2-10         | 11/ 55%        |
| Ascaris        | 3            | 6,3-18            | 4- 7         | 3/100%         |
| Trichocephalus | 2            | 6,3-12,6          | 7            | 2/100%         |

|                  | <u>Fälle</u> | <u>Dosis i.q.</u> | <u>Dauer</u> | <u>Heilung</u> |
|------------------|--------------|-------------------|--------------|----------------|
| Trichostrongylos | 1            | 21,3              | 6            | 1/100%         |
| H. nana          | 1            | 18,9              | 7            | 0              |
| Enterobius       | 1            | 18,9              | 7            | 1/100%         |
| Ancylostoma      | 1            | 6,3               | 7            | 0              |

Das Alter der Patienten lag zwischen 6 und 50 Jahren.

Über die Wirksamkeit von Piperazinabkömmlingen gegenüber Trichinella spiralis liegen eine Reihe Untersuchungen vor, die z. T. recht positiv ausgefallen sind. So untersuchten J. OLIVER-GONZALES und R. J. HEWITT 1-Diaethylcarbamyl-4-Methylpiperazinhydrochlorid (Hetrazan) auf seine Wirksamkeit gegen Darmtrichinose bei weißen Ratten.

Die Dosierung lag bei 200 mg/kg Körpergewicht 3 mal täglich über eine Zeit von 5 bzw. 10 Tagen. Beginn der Behandlung 24 Stunden nach Infektion. Die über 5 Tage behandelten 6 Ratten hatten nur einen Befall von durchschnittlich 92 gegenüber 481 Trichinen bei den unbehandelten Kontrolltieren.

Dieses günstige Ergebnis war der Anlaß zu einer Versuchsreihe von W. MINNING und P. Ch. DING an experimentell infizierten Mäusen, die ebenfalls mit Hetrazan behandelt wurden. Die Kontrollen mit eingerechnet, umfaßte die Zahl der Versuchstiere 66 Mäuse, die in 4 Gruppen eingeteilt wurden.

Die erste Gruppe, bei der die Behandlung 24 Stunden nach der Infektion begann, 5 Tage lang dauerte und bei der die Versuchstiere 24 Stunden nach der letzten Hetrazangabe getötet wurden, hatte das beste Ergebnis. Die Zahl der Darmtrichinen bei den Behandelten lag bei durchschnittlich 31,5, die der Kontrolltiere bei 60,0 Trichinen. Die tägliche Dosis betrug 3 mal 300 mg/kg Körpergewicht.

Die zweite Gruppe, die mit der doppelten Dosis behandelt wurde, brachte keine

Verbesserung des Resultats. (Behandelte 32,8, Unbehandelte 57,4).

Die dritte Gruppe wurde vom sechsten Tag nach der Infizierung an 5 Tage lang behandelt; am 12. Tag getötet und auf Darmtrichinen untersucht. Das Ergebnis zeigte bei den Behandelten 30,8 gegenüber 40,6 bei den Unbehandelten.

Die vierte Gruppe wurde 24 Stunden p. i. beginnend über 5 Tage behandelt und am 36. Tag p. i. auf Muskeltrichinen untersucht. Nebenbei interessierte hier, ob die Reduktion der Muskeltrichinen nur aufgrund der wie in Versuch 1 und 2 erfaßten Darmtrichinellen erreicht wurde, oder ob die Jungtrichinellen ebenfalls miterfaßt und damit eine zusätzliche Minderung der Muskeltrichinen hinzukam. Es ergab sich keine faßbare Verminderung. Außerdem war die Versuchsanordnung nicht günstig genug, um eine gültige Aussage darüber machen zu können. (Behandelte 220,0 Trichinen durchschnittlich, Unbehandelte 301,0 Trichinen durchschnittlich).

Weitere Versuche mit Hetrazan an trichineninfizierten Ratten beschrieben TH. B. MAGATH und J. H. THOMSON JR. Sie untersuchten die Wirkung des Mittels auf die verschiedenen Entwicklungsstadien der Trichinen.

Bei einer Dosierung von 2 mal täglich 25 mg/kg Körpergewicht war keine Wirkung auf die eingekapselte Form der Muskeltrichinen zu beobachten. Die Invasionsfähigkeit war nicht beeinträchtigt, denn die Infizierung mit diesem Material führte bei den damit infizierten Tieren zu starkem Befall. Bei gleicher Dosierung sowie bei Erhöhung der Dosis auf das Doppelte konnte auf Jungtrichinellen und die in die Muskulatur einwandernden Trichinellen keine Wirkung beobachtet werden.

K. F. CHAN und H. W. BROWN beschrieben einen guten Erfolg mit Piperazinhydrochlorid gegen Darmtrichinose bei weißen Mäusen. Bei einer Dosierung

von täglich 500 bis 1 500 mg/kg über 7 Tage wurde eine 90%ige Heilung von Darmtrichinellen erreicht.

Um in einer größeren Versuchsreihe an weißen Mäusen die doch recht fraglich scheinende Wirkung des PIPERAZINS speziell gegen *Trichinella spiralis* in ihren verschiedenen Entwicklungsstadien (Darmtrichinen, Wandertrichinen, Muskeltrichinen) zu überprüfen, wurde mir von Herrn Prof. SCHOOP die Aufgabe gestellt, die Wirksamkeit von reinem Piperazin (Hexahydropyrazon) an 150 experimentell infizierten Mäusen zu untersuchen. Die Anzahl der Versuchstiere muß gerade bei Infektion mit *trichinella spiralis* möglichst hoch gewählt werden, da die Mittelwerte der in der Muskulatur ausgezählten Trichinen schon unter gleichen Bedingungen erheblich schwanken.

MATHIESEN fand bei einer langen Versuchsserie mit Ratten, die jeweils mit 2000 Trichinen infiziert wurden, Werte, die zwischen 5000 und 75000 schwankten. Als Ursache kommen u. a. das Alter (RIEDEL 1948), geschlechtsbedingte Resistenzunterschiede (Mc. NAUGHT 1939) und Unterschiedlichkeit in der Biologie der Wirte (MILLER 1932) in Betracht. Ebenso ist das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Trichinen bei dem Infektionsmaterial von erheblicher Bedeutung.

## C. Eigene Versuche

### Untersuchung über die Verträglichkeit des PIPERAZINS.

Für die Dosierung der Piperazinabkömmlinge wie u. a. HETRAZAN und PIPERAZIN-HYDROCHLORID lagen bereits Angaben vor. Bei den Versuchsreihen an Mäusen und Ratten schwankte die Dosis, die zur Anwendung kam, zwischen ca. 50 mg/kg und 1800 mg/kg pro Tier und Tag. Es traten innerhalb dieser Grenzen keine Nebenwirkungen auf.

Die Frage, wie hoch reines Piperazin dosiert werden kann, mußte im eigenen Versuch getestet werden. Das von der Firma Merck, Darmstadt, im Handel erhältliche Piperazinum (Hexahydrat) liegt als weißliches Kristall vor, das ausgezeichnet wasserlöslich ist. Die berechnete Dosis kann darum gleichzeitig in einer Lösung den Versuchstieren verabreicht werden. Die Menge Piperazin, die pro Maus gegeben werden sollte, wurde jeweils auf 0,3 ccm berechnet, da eine größere Menge Flüssigkeit Schwierigkeiten bei der Applikation bereitet hätte. Diese erfolgte in der Weise, daß die Lösung mit Hilfe einer am Ende gebogenen, abgesägten und abgefeilten Kanüle, auf eine Spritze aufgesetzt, den Tieren möglichst tief in die Speiseröhre eingeführt wurde. Die Kanüle bestand aus Metall, da ein weiches Material zerbitzen worden wäre.

## I. Vorversuche

### a) Verträglichkeitsprüfung

Die tägliche Dosis wurde nur einmal am Tage, und zwar morgens, verabreicht. Die Anfangsdosis betrug 400 mg/kg pro Maus und Tag. Da die Tiere keinerlei pathologische Reaktionen zeigten, wurde am nächsten Tag gleich die doppelte Dosis von 800 mg gegeben. Wiederum wurden keine krankhaften Reaktionen beobachtet. Bei weiterer Steigerung der Dosis traten lediglich bei einigen Mäusen leichte Verdauungsstörungen auf. Eine Steigerung über die Menge von 2000 mg als therapeutische Dosis schien unzweckmäßig.

### b) Festlegung der therapeutischen Dosis

Man legte die Dosis von 2000 mg für den Hauptverbrauch fest. Sie liegt damit über den Werten, die bei Versuchen mit anderen Piperazinpräparaten bisher angewendet wurden. Wenn, wie später noch zu berichten sein wird, im Hauptversuch 7 Mäuse ausfielen, so konnte dabei doch kein Fall sich auf toxische Wirkung des Piperazins zurückgeführt werden.

Die Todesursache wurde bei 5 Tieren sicher bestimmt, bei 2 Mäusen blieb die Diagnose ungeklärt. In diesen beiden Fällen handelte es sich um Tiere, die 24 Stunden p. i. behandelt wurden. Es kann daher angenommen werden, daß die Belastung durch die Darmtrichinose und die gleichzeitig stattfindende Behandlung zu groß war.

## II. Untersuchungsmaterial

Insgesamt wurden 150 weiße Mäuse mit je 100 Trichinen infiziert. Diese Tiere wurden in 3 Gruppen zu je 50 aufgeteilt.

In der ersten Gruppe sollte die Wirksamkeit von Piperazin auf "eingekapselte Muskeltrichinen" untersucht werden; in der zweiten Gruppe die Wirksamkeit auf "Wandertrichinen" und in der dritten Gruppe die Wirksamkeit des Piperazin auf "Darmtrichinen".

### III. Infektionsmaterial

Als Infektionsmaterial dienten im Institut infizierte Ratten, bei denen die Infektion etwa 5 Monate zurücklag. Da die Trichinenstämme verschieden stark infektiös sein können, wurde immer nur eine Ratte für eine 50er Gruppe Mäuse zur Infektion benutzt. Das bevorzugte Fütterungsmaterial lieferte vor allem die Kaumuskulatur und - wenn nötig - auch das Zwerchfell oder die Oberschenkelmuskulatur. Das zerkleinerte Muskelmaterial wurde im Kompressorium bei 40facher Vergrößerung unter dem Mikroskop ausgezählt und zu kleinen Portionen von jeweils 100 Tr. zusammengestellt.

### IV. Applikation des Infektionsmaterials

In der ersten Gruppe ließ man die Versuchstiere 24 Stunden ohne Nahrung, setzte sie dann einzeln in Gläser, in denen sich als Futter das Rattenfleisch mit den ausgezählten 100 Trichinen befand. Oft dauerte es viele Stunden, bis die Mäuse das Material freiwillig annahmen. Aus diesem Grunde kam bei den nächsten Gruppen eine andere Methode zur Anwendung. Die Tiere wurden mit einer Pincette gestopft; dies bedeutete eine große Zeitersparnis. Zur Sicherheit blieben sie nach der Fütterung noch einige Zeit in Glasbehältern, um festzustellen, ob nicht einige das Fleisch wieder hervorwürgten. Bei 100 Mäusen kam das nur zweimal vor.

## V. Technik der Versuchsauswertung

Die Tötung der trichineninfizierten behandelten und nicht behandelten Mäuse erfolgte mit Hilfe einer Ätherinhalation frühestens 5 Wochen p. i., also zu einem Zeitpunkt, da erwartungsgemäß eine vollständige Abkapselung der Trichinen anzunehmen war. Zur Auswertung wurden der Hinterschenkelmuskulatur 3 mal 0,1 g entnommen (m. quadriceps, m. femoris, m. biceps femoris und m. gastrocnemius). Das Verfahren des Auszählens geschah in gleicher Weise wie bei dem Infektionsmaterial. Die Anzahl der in 300 mg gezählten Trichinen wurde durch 3 dividiert und mit 10 multipliziert; das Resultat ergab die durchschnittliche Anzahl Trichinen pro/g Schenkelmuskulatur

(gefundene Zahl x 10).

3

## VI. Hauptversuch

### Gruppe 1: Wirksamkeit des Piperazin auf "eingekapselte Muskeltrichinen"

50 Mäuse wurden auf die vorher geschilderte Art mit je 100 Trichinen infiziert. Die Behandlung setzte am 36. Tag p. i. - also zu einem Zeitpunkt, da erfahrungsgemäß alle Trichinen abgekapselt sind - ein. Dabei blieben 10 der 50 Versuchstiere als Kontrollen behandlungsfrei.

Während die tägliche Dosis von 2000 mg konstant blieb, war die Dauer der Medikation unterschiedlich. Es erfolgte eine Einteilung der 40 Mäuse in 4 Gruppen zu je 10.

Bei 10 Mäusen hörte die Behandlung nach 4 Tagen auf, bei weiteren 10 Mäusen nach 8 Tagen, bei den nächsten 10 nach 12 Tagen und bei den letzten 10 nach 16 Tagen.

### Übersicht

#### Gruppe 1: 50 Mäuse

10 Mäuse = Kontrollen

10 Mäuse = 4 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht

10 Mäuse = 8 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht

10 Mäuse = 12 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht

10 Mäuse = 16 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht

Keine Todesfälle.

### Ergebnis der Auszählung:

|     | Kontroll-<br>len: | 4 Behand-<br>lungen: | 8 Behand-<br>lungen: | 12 Behand-<br>lungen: | 16 Behand-<br>lungen: |
|-----|-------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1.  | 580               | 1960                 | 1831                 | 1300                  | 1920                  |
| 2.  | 1110              | 1010                 | 900                  | 1341                  | 2170                  |
| 3.  | 3150              | 1290                 | 1350                 | 3600                  | 1380                  |
| 4.  | 1420              | 2320                 | 1581                 | 1290                  | 2690                  |
| 5.  | 1300              | 1221                 | 2760                 | 2350                  | 1651                  |
| 6.  | 1200              | 2760                 | 1540                 | 1510                  | 931                   |
| 7.  | 1781              | 1520                 | 1820                 | 1590                  | 1400                  |
| 8.  | 2921              | 2390                 | 2950                 | 1560                  | 1200                  |
| 9.  | 3211              | 840                  | 1351                 | 1550                  | 1690                  |
| 10. | <u>2670</u>       | <u>2651</u>          | <u>1350</u>          | <u>2610</u>           | <u>930</u>            |

Durchschn.

|                                                 |        |        |        |        |        |
|-------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Befall (Trich.<br>pro/g Schenkel-<br>muskulatur | 1934,3 | 1796,2 | 1743,3 | 1870,1 | 1596,2 |
|-------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|

### Gruppe 2: Wirksamkeit des Piperazin auf

"Wandertrichinen"

Hierbei sollte die Wirkung des Piperazin auf die wandernde Form der Trichinen geprüft werden, d.h. nachdem sie den Darm verlassen und über die Lymphgefäße in den Blutkreislauf gelangt sind. Da die Aufenthaltsdauer der Trichinen im Darm etwa 6 Tage beträgt, setzte die Behandlung bei dieser Gruppe, die ebenfalls 50 Mäuse umfaßte, die mit je 100 Trichinen infiziert waren und von denen wiederum 10 als Kontrolltiere ohne Behandlung blieben, am 7. und 8. Tag ein. Die Dauer der Behandlung variierte in der gleichen Weise wie bei der Gruppe 1.

### Übersicht

#### Gruppe 2: 50 Mäuse

10 Mäuse = Kontrollen

10 Mäuse = 4 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht

10 Mäuse = 8 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht  
 10 Mäuse = 12 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht  
 10 Mäuse = 16 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht  
 zwei Todesfälle.

### Ergebnis der Auszählung

|                                                       | Kontrol-<br>len: | 4 Behand-<br>lungen: | 8 Behand-<br>lungen: | 12 Behand-<br>lungen: | 16 Behand-<br>lungen: |
|-------------------------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1.                                                    | 2276             | 656                  | 2660                 | 1943                  | 1976                  |
| 2.                                                    | 1953             | 753                  | 1440                 | 1840                  | 1415                  |
| 3.                                                    | 2856             | 946                  | 1430                 | 603                   | 860                   |
| 4.                                                    | 2166             | 510                  | 743                  | 1300                  | 1450                  |
| 5.                                                    | 840              | 526                  | 1410                 | 1930                  | 1250                  |
| 6.                                                    | 1670             | 900                  | 940                  | 1350                  | 1760                  |
| 7.                                                    | 960              | 730                  | 1563                 | 890                   | 910                   |
| 8.                                                    | 1130             | 426                  | 633                  | 1700                  | 1320                  |
| 9.                                                    | 1320             | 1316                 | 560                  | 1333                  | 620                   |
| 10.                                                   | 2530             | 1416                 | 743                  | -                     | -                     |
| Durchschn.Befall<br>(Trich. pro/g<br>Schenkelmuskul.) | 1770,1           | 808                  | 1212                 | 1289                  | 1285                  |

Auffällig war die starke Reduzierung der Trichinen bei den viermal behandelten Mäusen, die als einzige außerhalb der statistisch errechneten Streubreite lag, wie aus Abb. II ersichtlich ist.

Da nicht zu erwarten war, daß dies aufgrund einer besonderen Wirksamkeit zustande kam, sondern die Vermutung nahe lag, daß bei Behandlungsbeginn am 7. Tag noch Darmtrichinen mit erreicht werden, wurden zur Kontrolle noch einmal 10 Mäuse mit gleicher Dosierung 4 Tage lang, diesmal aber am 8. und 9. Tag erst beginnend, behandelt.

Das Ergebnis war folgendes bei 2 Ausfällen:

5 Mäuse, Behandlungsbeginn am 8. Tag

1. 700

2. 820

3. 810

4. 960

Befall im Durchschnitt 822 Tr./g.

5 Mäuse, Behandlungsbeginn am 9. Tag

1. 1020

2. 1620

3. 1230

4. 1140

Befall im Durchschnitt 1252 Tr./g.

Während die am 8. Tag behandelten Tiere kaum eine Veränderung im Ergebnis gegenüber den im Hauptversuch behandelten zeigten, war die Zahl der ermittelten Trichinen bei ab 9. Tag einsetzender Behandlung wesentlich höher.

Warum bei den viermal behandelten Mäusen gegenüber den öfter behandelten Mäusen ein so günstiges Ergebnis erzielt wurde, kann in diesem Zusammenhang nicht ganz geklärt werden, obwohl dem kaum eine größere Bedeutung zukommen dürfte.

Gruppe 3: Wirksamkeit des Piperazin auf

"Darmtrichinen"

In dieser Gruppe von 50 Mäusen, die mit je 100 Trichinen infiziert wurden, setzte die Behandlung 24 Stunden p. i. ein, um zu sehen, wie stark die Wirksamkeit des Piperazin bei möglichst frühzeitiger Verabreichung gegen Darmtrichinen ist. Es blieben wieder 10 Kontrolltiere unbehandelt. Die tägliche Do-

sis war 2000 mg/kg Körpergewicht.

Die Dauer der Behandlung variierte in der gleichen Weise wie bei den Gruppen 1 und 2.

### Übersicht

#### Gruppe 3: 50 Mäuse

10 Mäuse = 4 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht

10 Mäuse = 8 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht

10 Mäuse = 12 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht

10 Mäuse = 16 mal 2000 mg Piperazin/kg Körpergewicht

vier Todesfälle.

### Ergebnis der Auszählung

| Kontrollen                               | 4 Behandlungen: | 8 Behandlungen: | 12 Behandlungen: | 16 Behandlungen: |
|------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1. 7000                                  | 1590            | 1820            | 711              | 830              |
| 2. 1500                                  | 1750            | 440             | 740              | 791              |
| 3. 1670                                  | 910             | 520             | 591              | 720              |
| 4. 1100                                  | 820             | 970             | 391              | 1260             |
| 5. 1340                                  | 681             | 501             | 970              | 1520             |
| 6. 2550                                  | 721             | 750             | 680              | 460              |
| 7. 1590                                  | 1190            | 680             | 840              | 920              |
| 8. 1230                                  | 1300            | 720             | 610              | 1400             |
| 9. 951                                   | 1550            | 1560            | 850              |                  |
| 10. 1500                                 | 2370            |                 |                  |                  |
| Durchschn. 1413,1                        | 1324,2          | 884,5           | 709,2            | 987,6            |
| Befall (Trich. pro/g Schenkelmuskulatur) |                 |                 |                  |                  |

## VII. Statistische Berechnung

In allen drei Gruppen wurde der Mittelwert, die Streuung und der Prozentsatz der Streuung ermittelt, und zwar jeweils für die

- 10 Kontrollen
- 10 4 x Behandelten
- 10 8 x Behandelten
- 10 12 x Behandelten
- 10 16 x Behandelten

Die Streuung "s" errechnete sich aus Mittelwert "a<sub>m</sub>", Einzelwert "a<sub>i</sub>" und Anzahl der Tiere "n" (im allgemeinen 10) in folgender Weise:

$$s = \sqrt{\frac{(a_i - a_m)^2}{n - 1}}$$

Der Streuungsprozentsatz:

$$\text{Prozentsatz der Streuung} = \frac{s \times 100}{a_m}$$

Das Ergebnis ist in nachfolgenden 3 Tabellen zusammengefaßt:

### Zeichenerklärung:

- a<sub>m</sub> = Mittelwert der erhaltenen Einzelwerte
- s = Streuung
- % = Prozentsatz der Streuung

### 1. Eingekapselte Trichinen

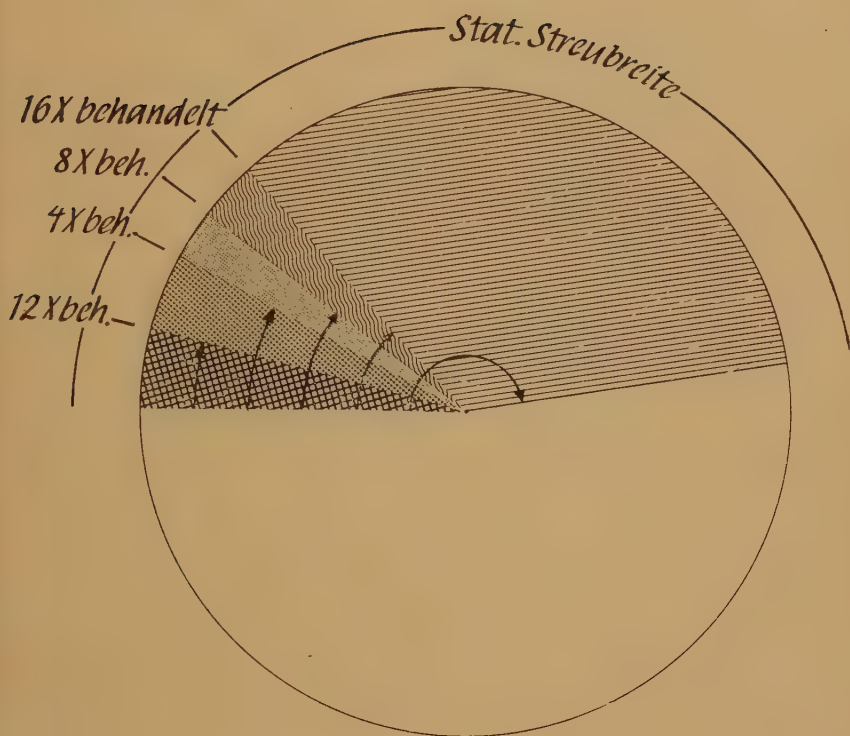
|                 | a <sub>m</sub> | s     | %    |
|-----------------|----------------|-------|------|
| Kontrolltiere   | 1934,3         | + 906 | 46,8 |
| 4 Behandlungen  | 1796,2         | + 705 | 39,2 |
| 8 Behandlungen  | 1743,3         | + 666 | 38,2 |
| 12 Behandlungen | 1870,1         | + 754 | 40,3 |
| 16 Behandlungen | 1596,2         | + 555 | 34,7 |

### 2. Wandertrichinen

|                 | a <sub>m</sub> | s       | %    |
|-----------------|----------------|---------|------|
| Kontrolltiere   | 1770,1         | + 768,4 | 40,3 |
| 4 Behandlungen  | 818            | + 189   | 23   |
| 8 Behandlungen  | 1212           | + 635   | 52,4 |
| 12 Behandlungen | 1289           | + 493   | 38,2 |
| 16 Behandlungen | 1285           | + 399   | 31   |

### 3. Darmtrichinen

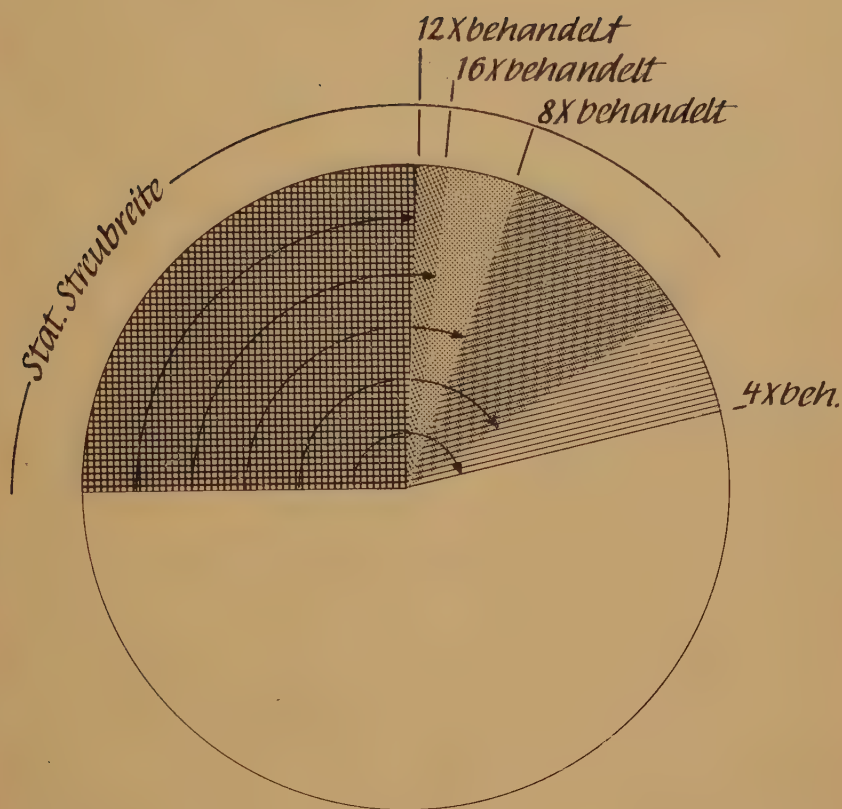
|                 | a <sub>m</sub> | s     | %    |
|-----------------|----------------|-------|------|
| Kontrolltiere   | 1413,1         | + 502 | 35,5 |
| 4 Behandlungen  | 1324,2         | + 571 | 43,1 |
| 8 Behandlungen  | 884,5          | + 488 | 55   |
| 12 Behandlungen | 709,2          | + 169 | 23,8 |
| 16 Behandlungen | 987,6          | + 308 | 31,1 |



### Eingekapselte Trichinen

Die Abbildung zeigt, daß der Grad der Trichinenverminderung bei 4-maliger, 8-maliger, 12-maliger und 16-maliger Behandlung nicht über die statistische Streuung der Kontrolltierzahlen hinauskommt, sondern noch weit in deren Streubreite zu liegen kommt.

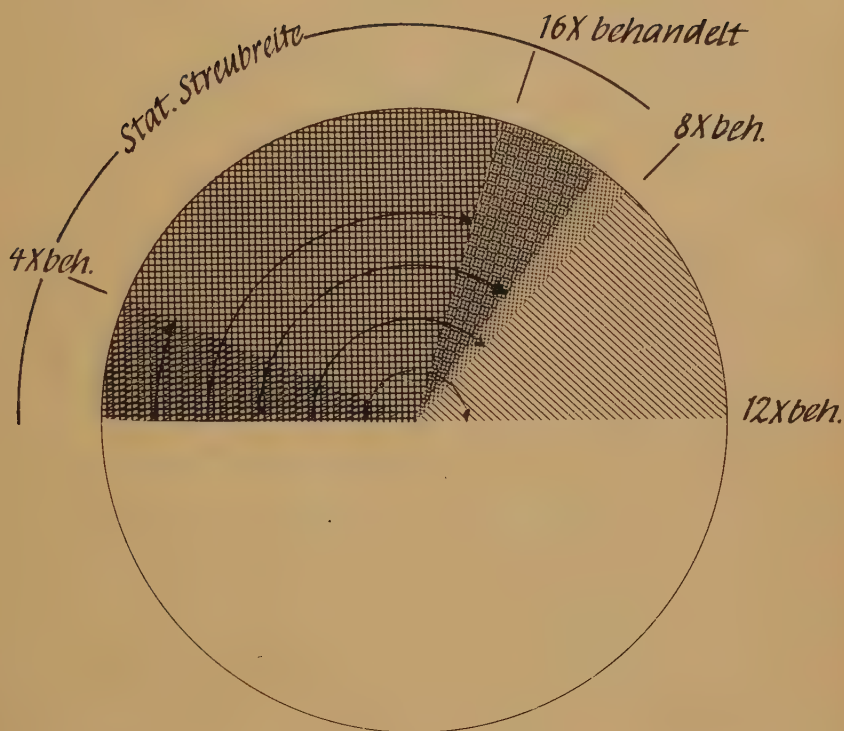




### Wandertrichinen

Die Abbildung zeigt, daß es nur bei den 4 mal Behandelten zu einer wirklichen Verminderung kam. Die Ergebnisse bei 8-maliger, 12-maliger und 16-maliger Behandlung lagen noch innerhalb der statistischen Streubreite der Kontrolltierzahlen.





### Darmtrichinen

Die Abbildung zeigt, daß bei den 8 mal Behandelten eine leichte, bei den 12 mal Behandelten eine deutliche Verminderung der Trichinen erzielt wurde, während der Grad der Trichinenverminderung bei den 4 mal und 16 mal Behandelten nicht über die statistische Streuung der Kontrolltierzahlen hinauskam.



## VIII. Graphische Darstellung

Bei der graphischen Darstellung wurden jeweils die von den viermal, achtmal, zwölfmal und sechzehnmal behandelten Mäusen ermittelten Mittelwerte der Anzahl an Trichinen in 1 g Schenkelmuskulatur in Beziehung gesetzt zu der sich aus dem Mittelwert errechneten statistischen Streubreite der unbehandelten Kontrolltiere.

Es wurde also deutlich gemacht, wie weit die Verminderung der Trichinen auf viermalige, achtmalige, zwölfmalige und sechzehnmalige Behandlung hin noch innerhalb der statistischen Streuung der Kontrolltierzahlen lag und in welchen Fällen es sich um eine wirkliche Reduzierung handelte.

Die Darstellung erfolgte in Form eines Kreises. Der Streuungsprozentsatz, der sich aus dem Mittelwert der Kontrolltierzahlen ergab, wurde als Sektor dargestellt, der durch einen Punktraster verdeutlicht wird. Der im Vergleich dazu ermittelte jeweilige Grad der Verminderung, der sich aus den entsprechenden Mittelwerten bei den viermal, achtmal, zwölfmal und sechzehnmal Behandelten ergab, wurde in den Kreis mit aufgenommen und als Winkel dargestellt.

#### D. Besprechung der Ergebnisse

Da Piperazinverbindungen einerseits in der Human- und Veterinärmedizin für die Darmparasiten häufig mit gutem Erfolg Verwendung finden, andererseits von einer gewissen Wirksamkeit dieser Präparate gegen *Trichinella spiralis* (Owen) in der Literatur berichtet wurde, lag es nahe, die Wirksamkeit von reinem Piperazin auf *Trichinella spiralis* zu prüfen.

Die in den drei Gruppen der Hauptversuche untersuchten Mäuse der vorliegenden Arbeit lassen einen eindeutigen Schluß über die Wirksamkeit des Piperazin (hexahydropyrazon) gegen eine experimentelle Trichinose zu. Es lassen sich klare Aussagen in allen drei Unterteilungen von jeweils 50 Mäusen, an denen eine Behandlung gegen bereits abgekapselte Trichinen, gegen Trichinen im Wanderstadium und gegen Darmtrichinen vorgenommen wurde, machen.

Zu den einzelnen Gruppen kann folgendes gesagt werden:

Beim ersten Hauptversuch wurden 40 Mäuse, die in 4 Abteilungen unterteilt waren, täglich mit 2000 mg/kg Körpergewicht des Wirkstoffes vom 36. Tage an, also zu einem Zeitpunkt, an dem der Parasit mit Sicherheit frisch abgekapselt war, über 4, 8, 12 und 16 Tage hintereinander behandelt. Die restlichen 10 Tiere dieses Versuches blieben als Kontrolle unbehandelt und wurden zur gleichen Zeit wie die behandelten Tiere getötet.

Das Ergebnis des Versuches zeigt eindeutig, daß das Piperazin keinen Einfluß auf "eingekapselte Muskeltrichinellen" hat.

Wie aus den zusammengestellten Werten der Seite 42 und der graphischen Darstellung der Seite 43a leicht zu ersehen ist, liegt der günstigste Mittelwert bei der Abteilung, die sechzehnmal behandelt wurde, nur rund mit 300 Trichinen/g. niedriger als der Wert der Kontrollgruppe, jedoch noch weit im Be-

reich der statistischen Streubreite.

Im zweiten Hauptversuch, in dem die Behandlung über 4, 8, 12 und 16 Tage, am 7. bzw. 8. Tag nach der Infektion beginnend, also im Wanderstadium des Parasiten einsetzte, ließ sich mit Ausnahme der Abteilung, die lediglich eine viermalige Behandlung erhielt, eine durchschnittliche Verminderung der Mittelwerte um 500 Trichinen/g gegenüber den Mittelwerten der Kontrollen erreichen. Hierzu muß jedoch gesagt werden, daß diese Werte alle noch im Bereich der statistischen Streubreite des Mittelwertes der Kontrollabteilung liegen. Nur die erste Abteilung (viermalige Behandlung) lag in ihrem durchschnittlichen Mittelwert mit 818 Tr./g gegenüber 1770 Trichinen/g der Kontrollabteilung knapp unter der statistischen Streubreite. Dies ist allerdings ein Einzelwert, der insofern nicht ins Gewicht fällt, als die Abteilungen mit längerer Applikation keine Verminderung der Parasiten ergaben. Wahrscheinlich werden beim Einsetzen der Behandlung zu diesem Zeitpunkt (7., 8. Tag p. i.) doch noch einige Nachzügler der Darmtrichinen erfaßt und vernichtet, jedenfalls aber an der Produktion von Nachkommen gehindert, so daß dies zu der gleichmäßigen Verminderung von 500 Trichinen/g gegenüber der Kontrollabteilung bei den 8, 12 und 16 mal behandelten Tieren führt. Die Nachuntersuchung einer Zehnergruppe von Mäusen bestätigte diese Vermutung.

Bei den viermal behandelten Tieren scheint das Ergebnis auf ein Zusammentreffen von günstigen oder ungünstigen Faktoren zurückzuführen zu sein, so daß ein größerer Teil der Darmtrichinen noch miterfaßt wurde.

Im dritten Hauptversuch schließlich richtete sich die 4-, 8-, 12- und 16malige Behandlung gegen die "Darmtrichinen" und begann deshalb 24 Stunden nach Infektion.

Allgemein war die Wirkung des Präparates, abgesehen von der Abteilung, die lediglich viermal behandelt wurde, gegenüber allen bisherigen Versuchsabteilungen am stärksten. Das beste Ergebnis lieferten hierbei die 10 Mäuse mit zwölfmaliger Behandlung. Der hier erhaltene Durchschnittswert lag bei 709,2 Trichinen/g gegenüber 1413,1 Trichinen/g bei den Kontrolltieren. Es trat also eine Verminderung genau um die Hälfte ein.

Die Ergebnisse der 8- bzw. 4mal behandelten Tiere war nicht wesentlich schlechter. Dagegen lag die Abteilung mit einer nur viermaligen Behandlung bei einer durchschnittlichen Verminderung von nicht ganz 100 Trichinen/g gegenüber den Kontrollen noch weit im statistischen Streubereich.

Zusammenfassend läßt sich also über die drei Hauptversuche, d.h. über die Wirkung von reinem Piperazin (Hexahydropyrazon) auf *Trichinella spiralis* in den verschiedenen Entwicklungsstadien "Darmtrichinen", "Wandertrichinen" und "abgekapselte Muskeltrichinen" folgendes sagen:

1. Das Präparat hat keinen Einfluß auf "abgekapselte Trichinen".
2. Setzt die Behandlung auf "Wandertrichinen" früh genug ein, so daß noch Darmtrichinen vorhanden sind, kann eine zwar geringe aber doch sichtbare Verminderung des Parasiten erreicht werden.
3. "Darmtrichinen" können mit Piperazin (Hexahydropyrazon) teilweise vernichtet werden. Im günstigsten Fall war bei dem vorliegenden Versuch eine Reduzierung um 50% möglich, jedoch ist der Erfolg bei einer täglich verabreichten Dosis von 2000 mg/kg Körpergewicht über 16 Tage verabreicht nur sehr gering.

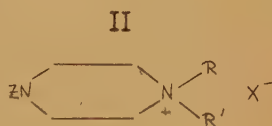
Diese ungünstigen Ergebnisse, die mit reinem Piperazin erzielt wurden, sind offensichtlich nicht ohne weiteres auf die Abkömmlinge dieses Präpa-

rates zu übertragen, da sich diese nach Literaturangaben häufig als wirksamer gegenüber der Grundsubstanz erwiesen. So untersuchten HARFENIST und Mitarbeiter Piperazinderivate auf ihre unterschiedliche Wirksamkeit gegen Madenwürmer (*Syphacea obvelata*).

An den Grundstrukturen



und



wobei in II ein "N" von I quaternisiert wurde, substituierten sie "Z" und "R" in vielen Reihen.

Dabei erwiesen z. B. einige Verbindungen der Serie mit unsymmetrischen mono-quaternisiertem Piperazin hohe Aktivität bei niedriger Toxizität. Die beste Wirksamkeit hatte 1-methyl-1-tetradecyl-piperazin-halogenide.

Es scheint also die Möglichkeit zu bestehen, daß unter den Abkömmlingen des Piperazin einige größere Wirksamkeit auch gegen *Trichinella spiralis* besitzen, doch liegen darüber noch keine genügend großen Versuchsreihen vor.

## E. Zusammenfassung

Es wurde die Wirksamkeit von reinem Piperazin (Hexahydropyrazon) auf das 'Darm'-, 'Wander'- und 'abgekapselte' Stadium der *Trichinella spiralis* (Owen) an 150 experimentell infizierten Mäusen geprüft, die in 3 Gruppen von jeweils 50 Mäusen unterteilt wurden. Davon blieben jedesmal 10 Tiere zur Kontrolle unbehandelt, 40 Mäuse wurden in 4 Abteilungen zu je 10 unterteilt und über 4, 8, 12 und 16 Tage mit 2000 mg/kg Körpergewicht Piperazin behandelt.

Im ersten Hauptversuch mit Behandlungsbeginn am 36. Tag p. i. wurde die Wirksamkeit von Piperazin auf abgekapselte Muskeltrichinen geprüft.

Das Ergebnis des Versuches zeigte eindeutig, wie aus den zusammengestellten Werten der Seite 36 und der graphischen Darstellung der Seite 43a hervorgeht, daß reines Piperazin keinen Einfluß auf das abgekapselte Stadium der Muskeltrichinen hat.

Der günstigste Mittelwert liegt bei den 16 mal behandelten Mäusen nur um rund 300 Trichinen/g niedriger als bei den Kontrolltieren und damit noch weit in der statistischen Streubreite.

Im zweiten Hauptversuch wurde die Wirksamkeit von Piperazin auf das Wanderstadium der *Trichinella spiralis* geprüft.

Die Behandlung setzte am 7. und 8. Tag ein. Hierbei fand sich eine durchschnittliche Verminderung bei den 8, 12 und 16 mal behandelten Mäusen von fast gleichmäßig 500 Tr./g gegenüber dem Kontrolltierwert. Die Werte liegen aber noch in der statistischen Streubreite. Dies wird deutlich aus der Zusammenstellung auf Seite 37 und der graphischen Darstellung der Seite 43 b.

Eine Ausnahme macht die Gruppe der 4 mal behandelten Mäuse, die mit ihrem durchschnittlichen Mittelwert von 818 Tr./g gegenüber 1770 Tr./g bei der

Kontrollabteilung knapp unter der statistischen Streubreite liegt. Dies hat aber keine größere Bedeutung und kann darauf zurückgeführt werden, daß bei Behandlungsbeginn am 7. und 8. Tag noch Darmtrichinen miterfaßt wurden. Ein Kontrollversuch an 10 Mäusen mit Behandlungsbeginn am 8. und 9. Tag p. i. bestätigte diese Vermutung.

Im dritten Hauptversuch richtete sich die Behandlung gegen die Darmtrichinen.

Die Behandlung setzte 24 Stunden p. i. ein. Die Wirkung war in dieser Gruppe am stärksten.

Das beste Ergebnis fand sich bei den Tieren mit 12maliger Behandlung. Es zeigte sich eine durchschnittliche Verminderung um genau die Hälfte gegenüber dem Durchschnittswert der Kontrolltiere. Die Ergebnisse bei den 8 und 16 mal Behandelten waren nicht wesentlich schlechter. Dagegen lag der Wert bei der Abteilung mit 4maliger Behandlung noch weit in der statistischen Streubreite. Siehe Tabelle S. 38 und die graphische Darstellung S. 43 c.

Die ungünstigen Ergebnisse, die mit reinem Piperazin erzielt wurden, lassen sich nicht ohne weiteres auf die Abkömmlinge dieses Präparates übertragen, da sich diese, wie aus anderen Untersuchungen hervorgeht, der Grundsubstanz gegenüber oft als wirksamer erweisen.

## L i t e r a t u r

- 1) BUEDING, E. und SWARTZWELDER, C.: Pharmacological Reviews 9.329 (1957; Übersichtsreferat über die Wirkung verschiedener Piperazinderivate.
- 2) CAMPBELL, W.C.: Effect of thiabendazole upon infections of *Trichinella spiralis* in mice, and upon certain other helminthiasis. J. Parasitol., 1961, v.47, No.4 (Sec.2), p.37.
- 3) CHAN, K.F. und BROWN, H.W.: Treatment of experimental trichinosis in mice piperazine hydrochloride; Amer. J. Med. Hyg. Seite 746-749 (1956).
- 4) DICKEL, G.H.: Die Wirkung des Phosphorsäureesterpräparates 'Neguvon' Bayer unter Praemedikation der Antidote 'PAM' Bayer und Atropin auf experimentelle Trichinose bei Mäusen; Vet. Med. Inaug.Diss.Gießen 1961.
- 5) ERNST, M.: Immunität gegen Trichinen; Med.Inaug.Diss. Frankfurt/M. 1957.
- 6) GAASE, A.: Der immunbiologische Nachweis der Trichinose bei Mensch und Tier; Ztschr.f.Hygiene 129, 1949
- 7) HARFENIST, M. und Mitarbeiter: J.Pharm.and Exp. Therap. 121, 347-353 (1957); Untersuchungen über verschiedene Piperazinderivate an Madenwürmern (*syphacia obvelata*) bei Mäusen.
- 8) HARTMANN, P.: Über den Einfluß von Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen auf die Vermehrungsfähigkeit der *Trichinella spiralis* (Owen), Med. Inaug. Diss. Frankfurt/M. noch nicht veröffentlicht!
- 9) HOFF, F.: Behandlung innerer Krankheiten, 3. Aufl. 1947.
- 10) HOLLER, G. und SCHMIDT, P.: Über Trichinose; Ein kamistischer Beitrag zur Klinik und Therapie der Trichinose; Med.Klinik 37.Jg. Nr. 39, 1941.
- 11 KATHE, J. und PETERS, F.: Über die Trichinose und ihren Nachweis, unter besonderer Berücksichtigung der immunbiologischen Verfahren; Ztschr. f.Imm.-Forsch. 103.Bd., Heft 1, 1943.
- 12) KROTOV, A.L.: Der Wirkungsmechanismus des Piperazin auf Ascariden; Med.paraz.i.paraz. bolezni (med.Paras. und Paras.Krkt.), 3,284-88 1957, Ref. im Ztbl.Bakt.I Ref. 167,32 1958.

- 13) KUZMICKI, R.: Studies on the Aktion of Cortisone administered with Dithiazanine with Piperazine adipate on the course of the invasion with *Trichinella spiralis* (Owen, 1835) in white Mice.  
Wiadomosci Papazytologiczne T.VIII Nr. 1, S.81 (1962)
- 14) LAMINA, J.: Die Verbreitung der *Trichinella spiralis* bei Mensch und Tier in der Welt  
Dtsch.Tierärztl.Wochschr. 68 Jg.S.268-273 (1961)
- 15) MAGA, T.B. und THOMPSON jr., J.H.: Diethylcarbamazine in experimental trichinosis;  
Amer.J.trop.Med.Hyg.1, S.307 (1952).
- 16) MERKUSHEV, A.V. Piperazine test in Trichinellosis and the application of Biopsy foran early diagnosis of the Disease. Original in russisch.  
Wiadomosci Parazytologiczne T. VIII, Nr. 1 S. 75 (1962)
- 17) MINNING, W. und DING, P.: Hetrazan-Wirkung bei Mäusetrichinose Z.f. Trop.-Med. u. Parasit., Bd.3, 1951/52.
- 18) NAGATY, H.F. und KHALIS, H.M. Lancet I/60 978 (1960) Nr. 7131; Piperazin adipate in heterophyes and other helmini infections.
- 19) OELKERS, H.A.: Zum Mechanismus der antihelminthischen Wirkung des Piperazin; Arzneimittelforschung 7, 329-330 (1957).
- 20) OLIVER-GONZALES, J. Treatment of experimental Intestinal Trichinosis with und HEWITT, J.: 1-Diethylcarbamil-4-Methylpiperazine Hydrochloride (Hetrazan); Proc.Soc. Exper.Biol.a.Med.Vol.66/1947, S. 254.
- 21) PIEKARSKI, G. Lehrbuch der Parasitologie; 1954.
- 22) SCHABLITZKI: Die Wirkung des Phosphonsäureesters 'Neguvon' (Bayer) auf *Trichinella spiralis* im Darm- und Wanderstadium bei experimentell infizierten Mäusen. Vet.Med.Inaug.Diss. München (1962)
- 23) SCHOOP, G.: Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Trichinose; Arzneim.Forsch.(Drug.Res.) 7,78 1957.
- 24) SCHOOP, G.: Trichinenschau bei Pelztieren. Die Deutsche Pelztierz.; Heft 13, 1937.
- 25) SCHOOP, G.: Gibt es einen latenden Trichinenbefall unter der deutschen Bevölkerung?; Monatsh.f.Tierheilk., Heft12, 1955).

- 26) SCHOOP, G. und SCHADE, M.: Der Fuchs als Verbreiter der Trichinose; Dt. tierärztl. Wsch. 47.Jg., Nr. 35, 1939.
- 27) SCHOOP, G. und LAMINA, J.: Über die vermizide Wirkung von Neguvon auf *Trichinella spiralis* in experimentell infizierten Mäusen. Monatshefte f. Tierheilkunde, Bd.II, Heft 6, 1959.
- 28) SCHOOP, G. und LAMINA, J.: Die Rolle des Fuchses in der Epidemiologie der Trichinosis; Dtsch.Med.Wochschr. 87. Jg. S.335 (1962).
- 29) SOO-HOO, G.: Effect of Arsenose Compound on Experimental *Trichinella spiralis* in mice; Experimental Parasitology Vol. 1, (1952)
- 30) WARDA, L.: Działanie preparatów piperazynowych na jelitowe postacie włośni.  
Archiwum Immunologii i Terapii Doświadczalnej Wrocław 1960 v.8., pp.327-346, 21 refs.
- 31) WARDA, L.: Influence of dithiazanini iodide on intestinal *Trichinellae* in white mice.  
Bull. of the Institute of Marine Medicine in Gdansk, 1961, v.12, No. 3/4.

## Lebenslauf

Am 6. August 1935 wurde ich als drittes Kind des Dr. phil. Friedrich Wunderlich und seiner Ehefrau Maria geb. Straube in Hamburg geboren.

Im Jahre 1939 zogen wir nach Frankfurt am Main, da mein Vater, der bis dahin als Pastor der Methodistenkirche tätig war, einen Ruf an das theologische Seminar erhielt.

Nachdem ich von 1942 - 1946 die Grundschule besucht hatte, wechselte ich auf das Realgymnasium über und legte Ostern 1955 die Reifeprüfung ab.

Im Frühjahr 1955 immatrikulierte ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität, medizinische Fakultät, in Frankfurt am Main.

Dort bestand ich nach den fünf vorklinischen Semestern am 19. Oktober 1957 die ärztliche Vorprüfung. Meine ärztliche Prüfung legte ich am 6. März 1961 ab.

Frankfurt a.M., Februar 1962













